

# **Consumo de cannabis e esquizofrenia: causalidade, susceptibilidade individual e impacto na doença estabelecida**

**Docente:** Dr. António Neves

**Discente:** Pedro Miguel Gonçalves de Freitas

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

2016, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

## **Resumo**

A cannabis é uma das drogas recreacionais mais consumidas actualmente, sobretudo por doentes com doença psiquiátrica. A relação entre o consumo de cannabis e a esquizofrenia tem sido debatida a vários níveis nos últimos anos. Este trabalho teve por objectivo analisar e rever a literatura publicada, de forma a verificar se existe relação entre o consumo de cannabis e a esquizofrenia: se o consumo de cannabis aumenta o risco de desenvolver esquizofrenia (e se existem factores de susceptibilidade individual) e o impacto do consumo na doença estabelecida. Os estudos analisados revelaram: (1) uma relação causal entre o consumo de cannabis e a esquizofrenia [OR 1,5 (IC 95%, 1,1 a 2,0)], sendo mais relevante em indivíduos com mais de 50 ocasiões de consumo [OR de 3,1 (IC 95%, 1,7 a 5,5)]; (2) a existência de susceptibilidade individual para os efeitos da droga (doentes com polimorfismos do gene da COMT: mutação Val158Met) e sugerem a existência de outros factores de susceptibilidade; (3) impacto negativo do consumo de cannabis na doença já estabelecida: aumento da recaída de sintomas psicóticos e maior severidade dos mesmos, diminuição do tempo até recaída sintomática pós remissão dos sintomas, maior frequência de readmissões hospitalares e menor adesão à terapêutica.

## **Abstract**

Cannabis is one of the most widely used recreational drugs, especially amongst patients with psychiatric disorders. Throughout the years, the relation between the consumption of the drug and schizophrenia has been debated regarding multiple aspects. This work's goal was to analyse and review published literature in order to assess how cannabis consumption and schizophrenia are related: if the consumption of the drug increases the risk of developing the disease (if there are any individual susceptibility factors) and how the drug influences the established disease. The analyzed studies revealed: (1) a causal relationship between cannabis consumption and schizophrenia [OR 1,5 (IC 95%, 1,1 a 2,0)], which was greater in patients with more than 50 episodes of consumption [OR de 3,1 (IC 95%, 1,7 a 5,5)]; (2) the existence of individual susceptibility to the drug's effects (carriers of the COMT valine<sup>158</sup> allele) and suggest the existence of other susceptibility factors; (3) a negative impact of the drug's consumption in the already established disease, regarding: increased symptoms' relapse

and more severe, decreased time until symptom's relapse, more frequent hospital admissions and less adherence to therapy.

## **Introdução**

A cannabis é uma das drogas mais consumidas actualmente, sobretudo em idades mais jovens. Uma vez que os seus efeitos adversos não são tão perceptíveis como quando comparados com outras substâncias ilícitas, observa-se uma banalização do seu consumo, sendo actualmente legal em alguns países (por exemplo, Holanda). Um dos efeitos adversos atribuído ao consumo de cannabis é o aumento do risco de desenvolver esquizofrenia; contudo, esta relação não parece estar completamente esclarecida. Um dos objectivos deste trabalho passa por esclarecer, com base na literatura, se o consumo de cannabis aumenta o risco de desenvolver esquizofrenia.

Nem todos os indivíduos que consomem cannabis desenvolvem esquizofrenia. Desse modo, a ser verificada a relação de causalidade em estudo, deverão existir factores que condicionem susceptibilidade individual ao consumo da substância e posterior desenvolvimento da doença. Assim, outro objectivo deste trabalho é verificar na literatura se esta susceptibilidade se verifica e de que forma influencia a relação em estudo.

Indivíduos com doenças psicóticas já estabelecidas (onde se inclui a esquizofrenia) apresentam um consumo de cannabis superior à população em geral. Embora numa fase inicial do trabalho o foco seja sobretudo sobre a existência de uma relação causal, este trabalho também tem por objectivo ajudar a compreender de que forma o consumo da substância influencia a evolução clínica da doença já estabelecida.

## **Desenvolvimento**

### **A cannabis**

A cannabis é a substância ilegal mais utilizada na Europa, nos EUA e na Austrália (Green *et al.*, 2005), podendo o seu consumo ser tão antigo como 4000 AC, segundo evidências arqueológicas encontradas na China (Burns *et al.*, 2013). A substância é extraída das folhas secas de *Cannabis*, um género de angiospermas com origem na Ásia. O principal constituinte responsável pelas propriedades psicoactivas da substância é o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) (Zhang *et al.*, 2015). Habitualmente, o consumo de cannabis é efectuado ao fumar as folhas e flores secas, contudo existem outras preparações, sendo que a concentração e biodisponibilidade de THC é variável.

Este agente psicotrópico actua nos receptores canabinóides (RC): receptor canabinóide 1 (RC1) e receptor canabinóide 2 (RC2) (Zhang *et al.*, 2015; Hall *et al.*, 1998). Os RC encontram-se em áreas cerebrais envolvidas na cognição, memória, percepção de dor e coordenação motora; a acção desta substância é mais relevante ao nível do RC1, que se localiza sobretudo no córtex cerebral, cerebelo, hipocampo, núcleos da base e espinhal medula.

Num indivíduo que fume cannabis, o pico de efeito será cerca de 30 minutos após o consumo. Os sintomas são variáveis e podem incluir: euforia, ansiedade, agitação, alterações da percepção (ilusões, sensação de despersonalização, alteração da percepção da passagem do tempo, hiperestesia), alucinações, ideação paranóide; bem como: sensação de bem-estar, relaxamento, diminuição da capacidade de discernimento, comprometimento da memória de curta duração, da atenção, da capacidade motora e da capacidade de reacção. O consumo de doses elevadas (ou superiores ao habitual do consumidor em questão) pode provocar estados confusionais, psicose, assim como hipotensão e hipotermia. Contudo, não existe consenso quanto aos efeitos adversos do consumo de cannabis (sobretudo a nível crónico) (Hall *et al.*, 1998).

### **A esquizofrenia**

A esquizofrenia é uma doença de carácter heterogéneo e expressão clínica variável, com uma etiologia pouco compreendida, na qual estão implicados factores ambientais em interacção com susceptibilidade genética individual. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta patologia são pouco compreendidos e não existe um marcador diagnóstico específico da mesma. A sua categorização e classificação sofreram várias mudanças ao longo do tempo, desde o conceito de *dementia praecox* segundo Kraepelin, que integrou os diversos quadros clínicos em nove entidades clínicas distintas, todas com prognóstico de comprometimento cognitivo-comportamental (Jablensky *et al.*, 2010); até à classificação actual, segundo o *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V), onde a esquizofrenia se enquadra no grupo das doenças psicóticas.

Desse modo, segundo o DSM-V, a esquizofrenia caracteriza-se por apresentar alterações cognitivas, comportamentais e emocionais. Para o seu diagnóstico, é necessário que o doente apresente, no período de um mês (ou menos, se a terapêutica for bem sucedida) dois ou mais dos sintomas seguintes (sendo que um dos três

primeiros é necessário): (1) delírio, (2) alucinações, (3) discurso desorganizado, (4) comportamento desorganizado ou catatónico, (5) sintomas negativos. Os utentes apresentam afecção do seu nível de funcionamento diário (por exemplo: trabalho, relações interpessoais) ou incapacidade de atingirem as expectativas correlacionadas com um desenvolvimento saudável (no adolescente e criança). Esta afecção deve ser evidente no decorrer de um período mínimo de seis meses, um dos quais se deve caracterizar por ser sintomático (como referido anteriormente, ou com sintomas prodrómicos ou residuais). Estas alterações não podem ser atribuíveis a outras doenças ou ao consumo de substâncias (American Psychiatric Association, 2013).

A esquizofrenia manifesta-se, sobretudo, entre os 10 e os 25 anos nos homens e entre os 25 e os 35 anos nas mulheres. Cerca de 23% das pessoas com esta doença apresentam o primeiro episódio após os 40 anos. A esquizofrenia de início precoce apresenta pior prognóstico (medido através de escalas de funcionamento global) (Clemmensen *et al.*, 2012).

### **Relação causal entre cannabis e esquizofrenia**

Parece ser uma ideia razoavelmente bem estabelecida que o consumo e intoxicação aguda a cannabis pode desencadear episódios psicóticos transitórios a alguns indivíduos, sobretudo quando o consumo corresponde a doses superiores às habituais dos mesmos. Contudo, parece existir alguma controvérsia quanto à possibilidade de o consumo de cannabis poder ser causador de esquizofrenia, ou outra doença psicótica a longo termo (Arseneault *et al.*, 2004; McGuire *et al.*, 1995; Zammit *et al.*, 2002).

Para estabelecer causalidade entre o consumo de cannabis e a esquizofrenia, seria necessário: verificar uma associação entre o consumo da substância e o desenvolvimento da doença que fosse consistente; uma relação dose-resposta entre o consumo e o desenvolvimento da doença; comprovar que o consumo precedeu o surgimento da patologia; e que existe um mecanismo biológico que correlacione o consumo e o posterior desenvolvimento da patologia (Henquet *et al.*, 2005).

Segundo a meta-análise de Henquet *et al.* (2005), cujo foco foi estudos prospectivos que analisaram a associação entre o consumo de cannabis e outcomes psicóticos, o consumo de cannabis esteve relacionado com outcomes psicóticos no follow-up de forma consistente. Esta relação manteve-se após tratamento dos dados de

modo a serem tidos em conta factores confusionais, tais como: idade, género, etnia, antecedentes familiares de doença psiquiátrica, uso concomitante de outras drogas e contexto social. Os autores desta meta-análise referem a possibilidade de a associação ser resultado de causalidade reversa, ou seja: indivíduos com vulnerabilidade para a psicose poderiam consumir cannabis para auto-medicar os seus sintomas. Tal facto está de acordo com a prevalência de consumo de substâncias ser maior em doentes com doença psicótica que na população em geral.

Contudo, um estudo holandês acompanhou durante quatro anos um grupo de 4848 indivíduos seleccionados aleatoriamente. A amostra original era composta por 7076 indivíduos, com idades compreendidas entre os 18 e os 64 anos, não institucionalizados. Os participantes foram contactados três vezes (1996, 1997 e 1999). Num contacto inicial, foi esclarecido se os participantes apresentavam sintomas psiquiátricos (através do *Composite International Diagnostic Interview*). Nos contactos seguintes os participantes foram entrevistados com auxílio do *Structured Clinical Interview for DSM-III-R*, de modo a verificar o diagnóstico de esquizofrenia. Para a realização do estudo, foram apenas incluídos doentes que, num primeiro contacto, apresentassem ausência de sintomas psicóticos, promovendo assim uma tendência dos resultados sobretudo para um primeiro episódio psicótico (4045 participantes). Os autores verificaram que os participantes com diagnóstico de psicose no último contacto reportaram mais consumo de cannabis na entrevista inicial. A utilização de cannabis no início do estudo e posterior frequência de utilização (com efeito cumulativo associado) estava associada a um maior risco de psicose no último contacto (significativa após ter em conta diversos factores de confusão, como por exemplo: género, etnia, nível educacional e consumo de outras substâncias). Os autores referem ainda uma forte interacção aditiva entre o consumo de cannabis e a susceptibilidade para a psicose (grupo de participantes que apresentavam sintomas psicóticos no primeiro contacto). Dos participantes sujeitos a ambos os factores de risco (susceptibilidade para a psicose e consumo de cannabis), 80% tiveram prognóstico associado a doença psicótica devido à combinação de ambos os factores e apenas 20% devido a cada factor individualmente (Van Os *et al.*, 2002).

A relação entre o consumo de cannabis na adolescência e subsequente risco de esquizofrenia foi estudada num trabalho sueco publicado em 1987. Neste estudo foram seguidos 50087 homens suecos, 98% dos quais tinham idade compreendida entre 18 e 20 anos. Os participantes diagnosticados com doença psicótica foram excluídos no

recrutamento. O consumo de substâncias foi reportado pelos próprios participantes. Estes foram acompanhados durante 15 anos. Os autores comprovaram relação entre o consumo de cannabis na adolescência e o subsequente risco de esquizofrenia: OR de desenvolver esquizofrenia num indivíduo com história de consumo de cannabis foi de 2,2 (IC 95%, 1,7 a 2,8) (Andreasson *et al.*, 1987).

Contudo, os dados não foram tratados de forma a considerar diversos factores de confusão que pudessem ter influenciado os resultados (entre os quais, factores referidos previamente, como por exemplo: consumo concomitante de drogas, susceptibilidade para a psicose e consequente consumo de cannabis para auto-medicação dos sintomas). Zammit *et al.* (2002) utilizaram a amostra e os dados do estudo referido previamente e verificaram as admissões hospitalares subsequentes dos participantes, tendo procurado por diagnósticos de esquizofrenia ou outras psicoses. Com essa nova informação, foi efectuado um novo tratamento dos dados, tendo em consideração possíveis factores de confusão adicionais. Os autores comprovaram que, mesmo após consideração de outras variáveis no tratamento dos dados, a relação entre o consumo de cannabis e subsequente risco de esquizofrenia se mantinha: OR 1,5 (IC 95%, 1,1 a 2,0). Em indivíduos com consumo mais marcado de cannabis (mais de 50 ocasiões), a relação era ainda mais considerável: OR de 3,1 (IC 95%, 1,7 a 5,5). O aumento do risco com o aumento a frequência de consumo remete para um dos critérios de causalidade referidos anteriormente: relação dose-resposta entre o consumo e o subsequente risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Os autores verificaram ainda que a relação entre o consumo de cannabis e o risco para desenvolvimento de esquizofrenia era maior nos doentes com admissão hospitalar por esquizofrenia nos primeiros cinco anos após o recrutamento para o estudo, comparativamente aos doentes admitidos por esquizofrenia após os cinco anos iniciais. Neste estudo, os factores de confusão com mais impacto na análise estatística foram: (1) QI, (2) local onde os participantes foram criados e (2) diagnósticos prévios no momento do recrutamento.

### **Risco diferencial**

Embora os estudos revelem uma relação entre o consumo de cannabis e o aumento do risco de posterior desenvolvimento de esquizofrenia, apenas uma proporção modesta de consumidores desenvolve a doença. Tal facto sugere que exista uma



susceptibilidade individual, ou outros factores de risco que actuem juntamente com o consumo da substância.

McGuire *et al.* (1995) estudaram o risco de desenvolvimento de doenças psicóticas em familiares em primeiro grau de doentes internados por psicose associada ao consumo de cannabis. Para tal, seleccionaram uma amostra de 345 doentes internados por sintomas psicóticos que tivessem sido testados para a presença de substâncias ilícitas. Os doentes testados positivos para cannabis fizeram parte da amostra em estudo, tendo os restantes sido utilizados como controlo. Os antecedentes psiquiátricos familiares foram pesquisados junto de familiares próximos dos doentes internados (maioritariamente a mãe), tendo sido verificado o risco de doença psicótica, depressão e abuso de substâncias. Os autores verificaram que o risco de desenvolver esquizofrenia nos familiares dos doentes em estudo era praticamente 10 vezes superior em relação ao grupo de controlo. Os autores sugerem que o desenvolvimento ou recorrência de psicose aguda no contexto de consumo de cannabis pode estar associado a uma predisposição genética para a esquizofrenia.

O gene da COMT (catecol-O-metiltransferase) encontra-se no cromossoma 22q11, uma região implicada por Lewis *et al.* (2003) na esquizofrenia. Por outro lado, uma microdeleção no cromossoma 22q11 está associado com o síndrome velo-cardio-facial, tendo este uma incidência elevada de psicose (Murphy *et al.*, 2009). Por fim, a catecol-O-metiltransferase está envolvida no metabolismo sináptico da dopamina; alterações dopaminérgicas foram implicadas na patogénese da esquizofrenia (Kapur *et al.*, 2003; Moore *et al.*, 1999). Com base nestes pressupostos, assim como no facto de que nem todos os indivíduos consumidores de cannabis desenvolvem esquizofrenia, Caspi *et al.* (2005) realizaram um estudo em que tentaram evidenciar uma relação entre polimorfismos do gene que codifica a COMT e susceptibilidade individual para a psicose, quando associados ao consumo de cannabis (interacção genes-ambiente). Uma mutação *missense* no codão 158 promove a formação de metionina em vez de valina (Val158Met), o que leva a uma menor acção enzimática da COMT e menor metabolismo da dopamina. Desse modo: indivíduos Met/Met apresentam menor acção enzimática; indivíduos Val/Val apresentam maior acção da enzima; por existir co-dominância dos alelos, indivíduos heterozigóticos apresentam acção enzimática intermédia. Neste estudo longitudinal foi estudada uma coorte de 803 participantes, nascidos entre 1972-73 em Dunedin, tendo os participantes sido acompanhados até aos 26 anos. Os autores verificaram que o consumo de cannabis na adolescência estava

associado com aumento do risco de perturbação esquizofreniforme no adulto em indivíduos Val/Val (OR 10.9, 95% IC: 2.2-54.1), em indivíduos Val/Met (OR 2.5, 95% IC: 0.78-8.2), não se tendo verificado o mesmo para indivíduos Met/Met. Verificaram ainda que o consumo de cannabis na adolescência estava associado de forma positiva com a ocorrência de sintomas psicóticos em indivíduos Val/Val, Val/Met, mas não em indivíduos Met/Met. Os autores referem que os participantes Val/Val que consumiam cannabis representavam apenas 20% dos casos de perturbação esquizofreniforme na coorte, sugerindo que um aumento histórico do consumo de cannabis não teria necessariamente de se acompanhar de um aumento observável da prevalência de psicose. Não se verificou, neste estudo, aumento do risco de psicose (medida como perturbação esquizofreniforme, presença de sintomas psicóticos reportados pelo próprio participante ou outras pessoas: alucinações ou delírios) com o consumo de cannabis de início na idade adulta; também não se verificou interações significativas entre o consumo de cannabis em idade adulta e os polimorfismos do gene da COMT para predição de prognósticos psicóticos.

Os autores assumiram e excluíram quatro possibilidades que pudessem ter causado os resultados anteriormente referidos: (1) o consumo precoce de cannabis ser precipitante do consumo de outras drogas (como anfetaminas e alucinogénios) e que o consumo destas pudesse induzir psicose, assim como os portadores do alelo Val pudessem ser mais susceptíveis a estas drogas: o tratamento estatístico dos dados tendo em conta o consumo de outras substâncias não alterou os resultados; (2) os indivíduos portadores do alelo Val poderiam ter manifestado sintomas psicóticos previamente ao consumo de cannabis: os autores compararam os grupos em estudo (nomeadamente, portadores dos diferentes alelos *vs* consumidores/não consumidores de cannabis na adolescência) e verificaram que não houve diferenças significativas relativamente à apresentação de sintomas psicóticos anterior ao consumo entre os diferentes grupos; após o tratamento dos dados de forma a considerar os casos de apresentações prodrómicas de sintomas psicóticos na adolescência, a interacção genes-ambiente em estudo manteve-se estatisticamente significativa; (3) indivíduos portadores do alelo Val poderiam ter défices cognitivos preexistentes que constituíssem um factor de risco para um consumo precoce de cannabis e posterior psicose; contudo, os grupos não diferiram em termos de QI na infância, do mesmo modo que a inclusão desta variável no tratamento dos dados não alterou os resultados; (4) o consumo de cannabis na adolescência poderia ser uma manifestação de alterações de conduta que fizessem parte

da fase prodrômica da esquizofrenia; contudo, mesmo após esta possibilidade ter sido tida em conta, a relação em estudo manteve-se estatisticamente significativa (Caspi *et al.*, 2005).

Alguns indivíduos poderão ser mais sensíveis aos efeitos psicogénicos do THC, na medida em que a maioria dos utilizadores de cannabis nunca desenvolvem sintomas psicóticos ou efeitos deletérios subsequentes ao uso desta substância. Contudo, a susceptibilidade aumentada aos efeitos do THC, observada em doentes psicóticos, pode ser devido à doença de base que estes apresentam, bem como a características inatas dos mesmos (Henquet *et al.*, 2008). Henquet *et al.* (2004) estudaram a relação entre o consumo de cannabis de início na adolescência e a ocorrência de sintomas psicóticos em indivíduos com predisposição aumentada para a psicose. Para o efeito, foi utilizada uma amostra de 2437 indivíduos, com idades compreendidas entre os 14-24 anos, que fora seguida por um período de 4 anos. Os participantes foram avaliados através de entrevistas efectuadas aos mesmos no momento do recrutamento e quatro anos após o mesmo; foi avaliado o consumo de substâncias, a presença de sintomas psicóticos e a predisposição para a psicose. Os autores verificaram que a utilização de cannabis assumida no início do estudo estava relacionada com um aumento do risco de sintomas psicóticos num segundo contacto; verificaram ainda uma relação dose-resposta entre o consumo e o risco de ocorrência de sintomas. O efeito do consumo de cannabis no risco de ocorrência de sintomas psicóticos no segundo contacto foi mais forte nos indivíduos com predisposição para a psicose. A predisposição para a psicose avaliada no momento inicial do estudo não constituiu um factor de risco significativo para o consumo posterior de cannabis.

### **Influência na doença estabelecida e prognóstico**

Como verificado anteriormente pelos exemplos de literatura supracitados, verifica-se que existem evidências de que o consumo de cannabis se relaciona com o aumento do risco de esquizofrenia. Este aumento do risco verifica-se sobretudo em doentes que apresentem susceptibilidade para a psicose, ou outras alterações, por exemplo: os polimorfismos do gene da COMT. Mas de que forma o consumo de cannabis influencia a doença já estabelecida?

Linszen *et al.* (1994) estudaram a relação entre o consumo de cannabis e a evolução clínica de doentes com esquizofrenia de início recente e outras perturbações

com características psicóticas. Os participantes tinham idades compreendidas entre os 15 e os 26 anos; foram acompanhados durante 15 meses, sendo que os 3 primeiros meses ocorreram em ambiente hospitalar, nos quais houve uma tentativa para maximizar a adesão dos participantes à terapêutica anti-psicótica. A informação relativa ao consumo de cannabis, bem como outras substâncias, foi avaliada através de questionários ao doente, familiares dos mesmos e profissionais de saúde que os acompanharam. Os sintomas (evolução clínica dos participantes) foram avaliados mensalmente através da *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Os autores verificaram uma diferença significativa no tempo até recaída sintomática entre os consumidores de cannabis vs não consumidores: doentes consumidores de cannabis apresentavam menor tempo até recaída sintomática, bem como recaídas mais frequentes. Verificaram ainda que, dentro do grupo de participantes que consumiram a substância, os indivíduos em que o consumo foi mais marcado apresentaram mais recaídas sintomáticas. A somar ao previamente afirmado, ao analisar a duração de consumo de cannabis, verificaram ainda que o risco de recaída sintomática era tanto maior quanto maior fosse a duração do consumo da substância. O tratamento dos dados, para incluir apenas os doentes com diagnóstico estabelecido de esquizofrenia, permitiu verificar que a relação entre o consumo de cannabis e o tempo até recaída dos sintomas psicóticos se manteve estatisticamente significativa. Os autores não verificaram nenhum efeito major do consumo de cannabis nos sintomas negativos e afectivos ao longo do estudo. Contudo, referem que os doentes com consumo moderado de cannabis apresentaram tendencialmente menores sintomas de ansiedade e depressão (comparativamente aos doentes não consumidores, ou consumidores pesados), sugerindo uma possível relação com a teoria da auto-medicação neste grupo de doentes: consumo de cannabis como forma de reduzir os sintomas negativos e afectivos, bem como os efeitos adversos da medicação anti-psicótica.

Zammit *et al.* (2008) referem que o consumo de cannabis mais evidente em doentes psicóticos pode advir de benefícios atribuídos pelos doentes à substância, como por exemplo: diminuição da ansiedade e aumento da capacidade de socialização; deste modo, os malefícios perceptíveis da substância não seriam tão considerados pelos consumidores. Na sua revisão sistemática, referem uma relação consistente nos vários estudos analisados entre o consumo de cannabis e (1) aumento de recaídas sintomáticas, (2) aumento das re-hospitalizações e (3) diminuição da adesão à terapêutica. Contudo, referem que a relação entre o consumo de cannabis e outros prognósticos em estudo nos

diversos estudos analisados não foi tão consistente. Os autores referem várias limitações nos estudos analisados, por exemplo: a não integração de factores de confusão no tratamento dos dados (como o consumo concomitante de outras drogas ou factores socioeconómicos); o não doseamento da substância nos participantes de alguns estudos (importante para compreender as doses consumidas por cada indivíduo).

Hides *et al.* (2006), através de um estudo prospectivo, examinaram a influência do consumo de cannabis na recaída de sintomas psicóticos; assim como a influência da severidade dos sintomas psicóticos na recaída do consumo de cannabis. Para o efeito, acompanharam 81 indivíduos com diagnóstico de uma perturbação psicótica ao longo de 6 meses; os participantes tinham mais de 16 anos de idade, menos de dois episódios prévios de psicose e não mais de três anos após diagnóstico da perturbação psicótica em questão. Informação relativa ao consumo de cannabis foi avaliada através de questionários ao doente e, ao longo do acompanhamento, através de análises à urina. O consumo de cannabis foi avaliado de forma a compreender a sua influência nas recaídas sintomáticas; no tratamento dos dados, outras variáveis foram tidas em consideração, como por exemplo: consumo de outras substâncias; variáveis demográficas; *stress* em ambiente familiar. Outros factores relacionados em outros estudos com a recaída de sintomas psicóticos foram tidos em consideração no tratamento dos dados, por exemplo: adesão à terapêutica anti-psicótica; *stress* de vida subjectivo; tempo de psicose não tratada. Os autores verificaram que uma maior frequência de utilização de cannabis estava relacionada com um menor tempo até recaída dos sintomas psicóticos. Verificaram, ainda, que o aumento da severidade dos sintomas psicóticos estava relacionado com um posterior aumento do consumo de cannabis. Contudo, uma boa adesão à terapêutica por parte dos doentes conferia um efeito protector, na medida em que diminuía o risco de recaída de consumo de cannabis. Os autores sugerem que estudos com acompanhamento mais prolongado (mais do que 6 meses) devem ser efectuados, de modo a que o efeito a longo prazo do consumo de cannabis seja estudado.

Com o objectivo de avaliar os possíveis efeitos do consumo de substâncias na hospitalização, remissão e recaída de sintomas positivos em doentes psicóticos, Wade *et al* (2006) realizaram um estudo prospectivo em que acompanharam 103 doentes ao longo de 15 meses. Os participantes tinham idades compreendidas entre os 15 e 30 anos, eram predominantemente jovens, solteiros, do género masculino, com doença do espectro da esquizofrenia, hospitalizados nos primeiros três meses após o primeiro

episódio de psicose. 53% dos doentes foram diagnosticados com abuso de substâncias no seguimento; 42% dos doentes foram diagnosticados com abuso de cannabis e 30% dos doentes consumiam mais do que uma substância (o que correspondia a 57% dos doentes com diagnóstico de abuso de substâncias). Os autores verificaram que o consumo de substâncias estava relacionado com uma maior readmissão hospitalar ao longo do período de acompanhamento. A associação entre o consumo de substâncias e a remissão dos sintomas não foi estatisticamente significativa; o mesmo se verificou para o tempo até remissão dos sintomas. Por outro lado, o consumo de substâncias estava relacionado com uma maior recaída dos sintomas positivos, assim como com um menor tempo até recaída sintomática.

### **Conclusão**

Os estudos analisados referem de forma consistente uma relação causal entre o consumo de cannabis e o aumento do risco de posterior desenvolvimento de doenças psicóticas, nomeadamente esquizofrenia. Esta relação apresenta um efeito dose-resposta, na medida em que o risco observado é maior em doentes com consumos mais marcados.

Segundo a teoria da auto-medicação, doentes com susceptibilidade para a psicose, ou com sintomas secundários a uma fase prodrómica da esquizofrenia, poderiam procurar no consumo de cannabis uma forma de tratamento sintomático. Contudo, o tratamento dos dados nos estudos, de forma a ter em conta esta possibilidade, não altera a relação evidenciada entre o consumo e o aumento do risco de prognóstico de doença psicótica; além disso, no estudo de coorte de Henquet *et al.* (2004), a predisposição para a psicose não constituiu factor de risco estatisticamente significativo para o consumo posterior de cannabis; a somar ainda ao previamente referido, no estudo de Van Os *et al.* (2002), os doentes que no momento do recrutamento apresentassem sintomas psicóticos foram excluídos, de modo a que os resultados do estudo fossem tendencialmente dirigidos para um primeiro episódio psicótico. Ainda assim, a relação causal entre o consumo de cannabis e aumento do risco de doença psicótica manteve-se estatisticamente significativa. Contudo, este é um aspecto de necessita de ser melhor estudado, pois os estudos sugerem uma tendência para que o consumo moderado de cannabis se relacione com diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão em doentes com doença psicótica estabelecida.

Como referido previamente, apenas uma pequena porção de consumidores desenvolve esquizofrenia. De modo a que outros factores devem ser considerados. Familiares de doentes internados por episódios psicóticos agudos na sequência do consumo de substâncias apresentam maior risco de desenvolverem esquizofrenia, quando em comparação com doentes nos quais o consumo não se verifica. Por outro lado, os polimorfismos do gene da COMT em doentes consumidores de cannabis estão associados a um aumento do risco de doenças psicóticas, sobretudo em indivíduos Val/Val. Contudo, tal não se verifica em indivíduos que iniciam o consumo na idade adulta, mas sim nos mais jovens. Tal facto sugere que existe um momento de fragilidade em que a interacção entre o consumo de cannabis e os polimorfismos da COMT tem mais impacto no prognóstico de doenças psicóticas. A adolescência compreende uma fase da vida em que ocorrem vários processos de maturação neuronal, nos quais o sistema endocanabinóide poderá ter um papel fundamental. Desse modo, factores que possam interferir com estes processos (como por exemplo o consumo de cannabis e consequente exposição ao THC) podem ter consequências a longo prazo, com afecção de funções cerebrais e posterior manifestação sob a forma de doenças psiquiátricas (Malone *et al.*, 2010). Uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que se encontram na génese da esquizofrenia poderá ajudar na compreensão e identificação das fases críticas em que o consumo de cannabis tem maior impacto no prognóstico. Do mesmo modo, tais estudos poderão ser úteis para a identificação de outros factores que confirmem susceptibilidade aos efeitos do THC e promovam aumento do risco de desenvolvimento de esquizofrenia.

Também parece ser uma ideia geralmente aceite que a cannabis influencia a esquizofrenia já estabelecida. O consumo desta substância promove um maior número de recaídas de sintomas psicóticos (numa relação dose-efeito), bem como um menor tempo até recaída após remissão sintomática. Do mesmo modo, doentes consumidores apresentam maior número de readmissões hospitalares, maior severidade dos sintomas psicóticos e menor adesão à terapêutica. Por outro lado, uma boa adesão à terapêutica foi referida como factor protector, na medida em que promove uma diminuição do risco de recaída de consumo de cannabis.

Algumas limitações são referidas em relação aos estudos existentes nesta área, como por exemplo: amostras insuficientes, diferenças entre objectivos dos estudos e critérios utilizados para os diagnósticos em estudo. Do mesmo modo, nem todos os estudos se focam na esquizofrenia apenas, sendo que alguns evidenciam uma visão mais

abrangente da temática, de modo a envolver as doenças psicóticas no geral. Embora tal visão categorial possa apresentar vantagens, na medida em que não limita os resultados e permita uma maior amostragem, também apresenta algumas limitações: os resultados não são considerados específicos para a esquizofrenia e nem sempre a transposição é viável. Outra limitação referida nos estudos relaciona-se com o não doseamento de cannabis nos participantes dos vários estudos. Alguns dos estudos basearam-se em *self-report* para diagnóstico de abuso de substâncias: em alguns países, como a Holanda, em que o consumo é legal, não é expectável que os participantes ocultem o consumo nas entrevistas; contudo tal continua a ser uma possibilidade. Associado a esse facto, o não doseamento implica um não controlo de dose consumida: existem várias formas de consumo de cannabis e a dose de THC a que os participantes são expostos é variável. Recorde-se que os estudos referem uma relação dose-resposta entre o consumo e o risco de esquizofrenia, de modo a que estudos em que o controlo da dose a que os consumidores são expostos seriam importantes.

Os estudos analisados evidenciam uma relação entre o consumo de cannabis e posterior desenvolvimento de esquizofrenia; referem alterações que conferem susceptibilidade individual para os efeitos do THC, com aumento do risco de desenvolver esquizofrenia em determinados indivíduos; revelam um aumento da severidade dos sintomas, aumento das recaídas sintomáticas, menor tempo até recaída após remissão sintomática, maior risco de internamento hospitalar e diminuição da adesão à terapêutica em doentes consumidores de cannabis: além de conferir risco para o desenvolvimento de esquizofrenia, a cannabis tem um impacto negativo na doença já estabelecida. Deste modo, a prevenção do seu consumo poderá ser eficaz na diminuição da incidência de esquizofrenia em indivíduos susceptíveis; e será benéfica para um melhor controlo sintomático dos doentes com doença já estabelecida.



## Referências

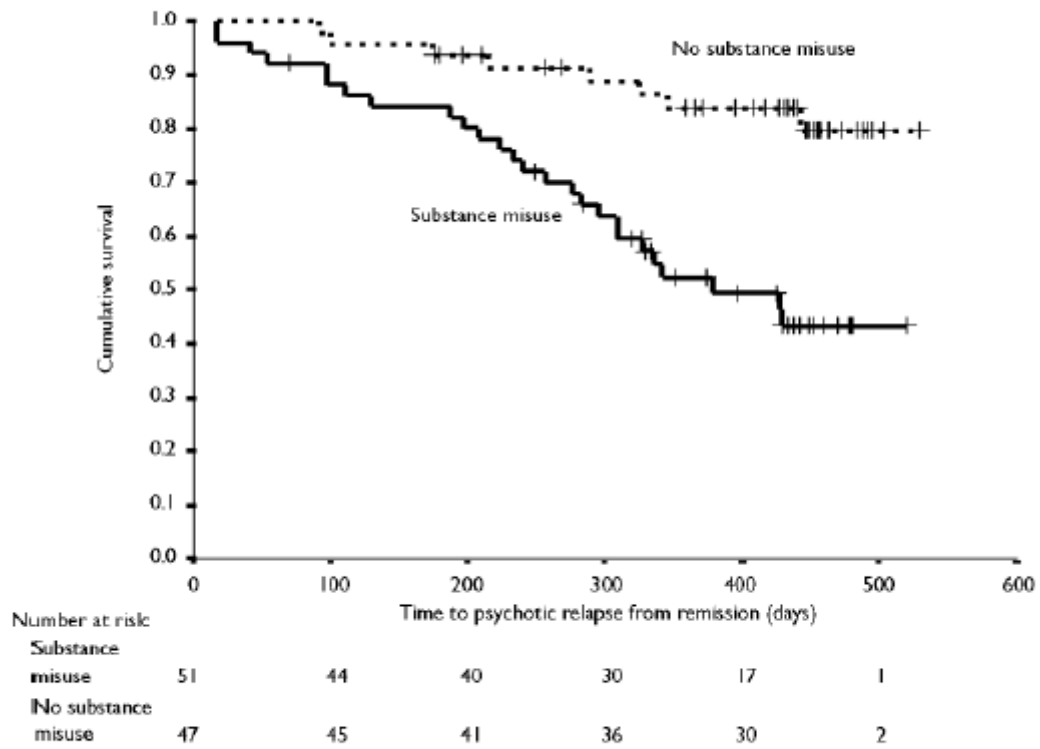
- 1- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.
- 2- Andreasson, S.; Allebeck, P.; Engstrom, A.; Rydberg, U., (1987), “Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts”. *Lancet*, 2:1483-6.
- 3- Arseneault, Louise; Cannon, Mary; Witton, John; Murray, M. Robin (2004), “Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence”. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- 4- Burns, Jonathan K. (2013), “Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence”. *Front Psychiatry*, 4:128.
- 5- Caspi, Avshalom; Moffitt, Terrie E.; Cannon, Mari; *et al* (2005), “Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction”. *Biol Psychiatry*, 57:1117–1127.
- 6- Clemmensen, Lars; Vernal, Ditte Lammers; Steinhausen, Hans-Christoph (2012), “A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia”. *BMC Psychiatry*, 12:150.
- 7- Green, Bob; Young, Ross; Kavanagh, David (2005), “Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis”. *British Journal Of Psychiatry*, 187, 306-313.
- 8- Hall, Wayne; Solowij, Nadia (1998), “Adverse effects of cannabis”. *Lancet*, 352: 1611-16.
- 9- Henquet, Cécile; Di Forti, Marta; Morrison, Paul; *et al* (2008), “Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis”. *Schizophr Bull.*, 34(6): 1111–1121.
- 10- Henquet, Cécile; Krabbendam, Lydia; Spauwen, Janneke; *et al* (2004), “Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people”. *BMJ*, 330:11.
- 11- Henquet, Cécile; Murray, Robin; Linszen, Don; van Os, Jim (2005), “The environment and schizophrenia: the role of cannabis use”. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 31 no. 3 pp. 608–612.

- 12- Hides, L.; Dawe, S.; Kavanagh, D. J.; Young, R. M. (2006), "Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis". *British Journal of Psychiatry*, 189, 137-143.
- 13- Jablensky, Assen (2010), "The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects". *Dialogues Clin Neurosci*, 12:271-287.
- 14- Kapur, S. (2003), "Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia". *Am J Psychiatry*, 160:13–23.
- 15- Lewis, C. M.; Levinson, D. F.; Wise, L. H.; DeLisi, L. E.; Straub, R. E.; Hovatta, I.; *et al* (2003), "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, Part II: Schizophrenia". *Am J Hum Genet*, 73:34–48.
- 16- Linszen, Don H.; Dingemans, Peter M.; Lenior, M. E. (1994), "Cannabis Abuse and the Course of Recent-Onset Schizophrenic Disorders". *Arch Gen Psychiatry*, 51:273-279.
- 17- McGuire, P. K.; Jones, P.; Harvey, I.; Williams, M.; McGuffin, P.; Murray, R. M. (1995), "Morbidity risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis". *Schizophrenia Research*, 15(3):277-81.
- 18- Malone, Daniel T.; Hill, Matthew N.; Rubino, Tiziana (2010), "Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models". *British Journal of Psychiatry*, 160, 511-522.
- 19- Moore, H; West, A. R.; Grace, A. A. (1999), "The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia". *Biol Psychiatry*, 46:40–55.
- 20- Murphy, K. C.; Jones, L. A.; Owen, M. J. (1999), "High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome". *Arch Gen Psychiatry*, 56:940–945.
- 21- Rajji, T. K.; Ismail, Z.; Mulsant, B. H. (2009), "Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis". *The British Journal of Psychiatry*, 195, 286–293.
- 22- Van Os, J.; Bak, M.; Hanssen, M.; Bijl, R. V. De Graaf, R.; Verdoux, H. (2002), "Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study". *American Journal of Epidemiology*, Vol. 156, No. 4.

- 23- Wade, D.; Harrigan, S.; Edwards, J.; *et al* (2006), "Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study". *British Journal of Psychiatry*, 189, 229-234.
- 24- Zhang, Melvyn Weibin; Ho, Roger C. M. (2015), "The cannabis dilemma: a review of its associated risks and clinical efficacy". *Journal of Addiction*, 2015:707596.
- 25- Zammit, Stanley; Allebeck, Peter; Andreasson, Sven; Lundberg, Ingvar; Lewis, Glyn (2002), "Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study". *BMJ*, 325.
- 26- Zammit, Stanley; Moore, Theresa H. M.; Lingford-Hughs, Anne; *et al* (2008), "Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review". *The British Journal of Psychiatry*, 193, 357–363.

## Anexo 1

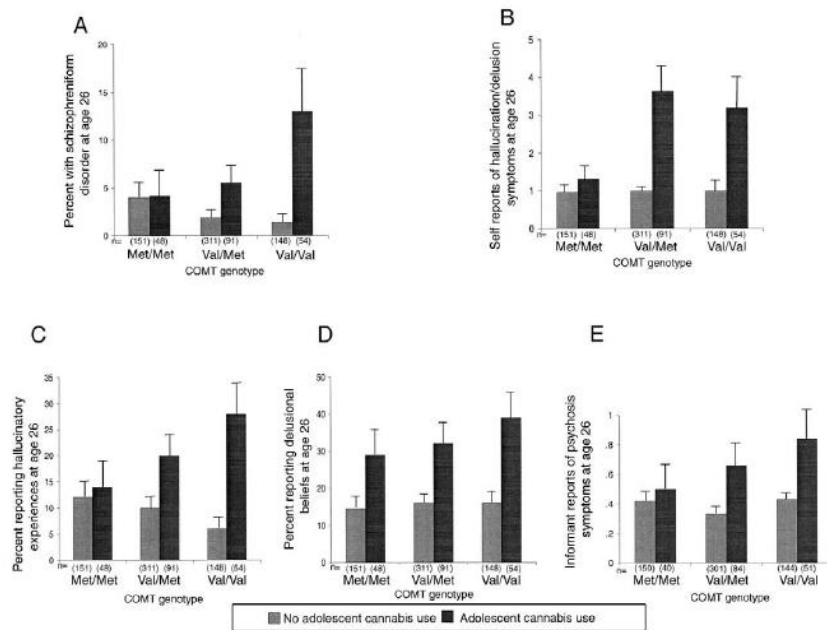
Wade *et al.* (2006)



**Fig. 1** Survival curves for time to psychotic relapse for patients in remission with substance misuse ( $n=51$ ) and without substance misuse ( $n=47$ ) during the 5-month follow-up.

## Anexo 2

Caspi *et al.* (2005)



**Figure 1.** The influence of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis is moderated by variations in the COMT gene. **(A)** The percentage of individuals meeting diagnostic criteria for schizophreniform disorder at age 26. **(B)** Means (and standard errors) on age-26 self-reports of symptoms of psychosis (hallucinations and delusions). **(C)** The percentage of individuals reporting at least one hallucination experience at age 26. **(D)** The percentage of individuals reporting at least one delusional belief at age 26. **(E)** Means (and standard errors) on age-26 informant reports of symptoms of psychosis.